

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-139485

(43)Date of publication of application : 22.05.2001

(51)Int.Cl.

A61K 35/78

A23L 1/30

A23L 2/52

A23L 2/38

A61P 3/00

A61P 43/00

(21)Application number : 11-322845

(71)Applicant : KAO CORP

(22)Date of filing : 12.11.1999

(72)Inventor : MORI SHINOBU
SATO MAYUMI
HASE TADASHI
MURASE TAKATOSHI
TOKIMITSU ICHIRO

(54) FERVESCEUCE AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a fervesceuce agent bringing sufficient body-warming feeling, and an activating agent of a decoupling protein for capable of improving a converting efficiency of a chemical energy coupled in ATP synthesis to a thermal energy.

SOLUTION: This fervesceuce agent contains a plant belonging to the genus *Cirsium* or its extract as an active ingredient, and an activating agent for the decoupling protein contains the plant belonging to the genus *Cirsium* or its extract as the active ingredient.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-139485

(P2001-139485A)

(43) 公開日 平成13年5月22日 (2001.5.22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	T 4 B 0 1 7
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B 4 B 0 1 8
2/52		2/38	C 4 C 0 8 8
2/38		A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/00		43/00	1 0 7
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 5 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-322845

(22) 出願日 平成11年11月12日 (1999. 11. 12)

(71) 出願人 000000918

花王株式会社

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(72) 発明者 森 忍

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社
社研究所内

(72) 発明者 佐藤 真由美

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社
社研究所内

(74) 代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体温上昇剤

(57) 【要約】

【課題】 十分な身体の温まり感をもたらす体温上昇剤及びATP合成に共役される化学エネルギーの熱エネルギーへの変換効率を向上させる脱共役蛋白質の活性化剤の提供。

【解決手段】 アザミ族植物又はその抽出物を有効成分とする体温上昇剤；及びアザミ族植物又はその抽出物を有効成分とする脱共役蛋白質活性化剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アザミ族植物又はその抽出物を有効成分とする体温上昇剤。

【請求項2】 飲食用である請求項1記載の体温上昇剤。

【請求項3】 アザミ族植物又はその抽出物を有効成分とする脱共役蛋白質活性化剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、体温上昇剤及び脱共役蛋白質活性化剤に関する。

【発明の属する技術分野】

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】夏季の冷房時や冬季に冷えた身体を温める手段としては、手足のマッサージ等により血行を促進したり、温かい飲食物の摂取等により体内に熱を取り込む等の方法が挙げられる。またこのために用いるマッサージ剤も開発されている。しかし、これらの方法では、使用直後には一時的に血行が促進され、また身体の温まり感が得られるが、その効果は持続しない。このため、十分な身体の温まり感

をもたらす体温上昇剤が求められていた。

【0003】脱共役蛋白質（以下、「UCP」という）は、脂肪組織、骨格筋、肝臓等のミトコンドリアに存在し、生体内の酸化的リン酸化において電子伝達で得られたエネルギーがATP合成反応に共役することを阻害し、ATP合成に共役する化学エネルギーを熱エネルギーに変換する特殊なプロトンチャンネル蛋白質として機能する。かかるUCPを活性化することができれば、ATP合成に共役される化学エネルギーの熱エネルギーへの変換効率が向上すると考えられるが、これまでUCP活性化剤はほとんど知られておらず、その開発が求められていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、種々の植物の薬理作用について検討を行った結果、意外にも、アザミ族植物又はその抽出物が、優れた体温上昇効果及びUCP活性化効果を示し、これらを有効成分として含有すれば、体温上昇剤、UCP活性化剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0005】本発明は、アザミ族植物又はその抽出物を有効成分とする体温上昇剤を提供する。本発明はまた、アザミ族植物又はその抽出物を有効成分とするUCP活性化剤を提供する。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明に用いられるアザミ族植物としては、例えばアレチアザミ属（*Cephalonoplos*属）、アザミ属（*Cirsium*属）、ヒレアザミ属（*Carduns*属）、トウヒレン属（*Saussurea*属）、キツネアザミ属（*Hemistepta*属）、ヤマボクチ属（*Synurus*属）、タムラソウ属（*Serratula*属）、オケラ属（*Atractylodes*

属）、ヒゴタイ属（*Echinops*属）に属する植物等が挙げられるが、これらの中でもアレチアザミ、エゾノキツネアザミ、ノハラアザミ、ナンブアザミ、シコクアザミ、ヨシノアザミ、トネアザミ、モリアザミ、ノアザミが好ましい。本発明においてはこれらを1種以上を用いることができる。

【0007】かかるアザミ族植物は、葉、頭花、種子、茎、根及び全草を原料として用いることができ、生のまま、絞り汁、乾燥粉末又は溶剤抽出物等として使用される。

【0008】溶剤抽出物としては、上記植物をそのまま又は乾燥粉碎したものを、常温又は加温下で溶媒により抽出することにより得られる。あるいは、該抽出液を希釈し、濃縮し、乾燥、精製、滅菌等したものでもよい。抽出溶媒としては、通常天然物成分の抽出に用いられるもの、例えば水；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン等の多価アルコール；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ポリエチレングリコール等のエーテル類；ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；石油エーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；ビリジン類；塩化ナトリウム溶液等が挙げられ、特に水、エタノール、プロピレングリコール、ブチレングリコールが好ましい。本発明においては、これらを1種以上用いることができる。抽出は、通常の条件で行うことができ、例えば上記天然物を3～100℃で数時間～数週間浸漬又は加熱還流すればよい。

【0009】本発明の体温上昇剤は、皮膚外用剤とすることもできるが、注射剤、経口投与剤、飲食物とすることが好ましく、飲食物とすることが特に好ましい。注射剤とする場合、その形態に特に制限はなく、例えば皮内注射剤、皮下注射剤、筋肉内注射剤、静脈内注射剤等が挙げられる。経口投与剤とする場合、その形態に特に制限はなく、例えば散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、錠剤等の固形製剤；水剤、懸濁剤、乳剤等の液剤等が挙げられる。また、飲食物とする場合、その形態に特に制限はなく、例えば果汁類、乳飲料、茶類等の飲料類；パン類、麺類、菓子類、ドレッシング類、調味料、食肉加工品、魚介類加工品等の食品類が挙げられる。これらの注射剤、経口投与剤及び飲食物は、上記アザミ植物又はその抽出物の他、それらの形態に応じて一般に用いられる原料を添加し、常法にしたがって製造することができる。

【0010】UCPは、UCP-1、UCP-2、UCP-3、UCP-4のサブタイプや変異体が知られているが、本発明のUCP活性化剤は、そのいずれの活性化

にも有効である。本発明のUCP活性化剤は、注射剤、経口投与剤、飲食物及び皮膚外用剤とすることが好ましい。注射剤、経口投与剤及び飲食物としては、上記と同様のものが挙げられる。皮膚外用剤は、身体に外用することができればよく、薬用皮膚外用剤、化粧料のいずれでもよい。薬用皮膚外用剤としては、例えば鎮痛消炎剤、鎮痒剤、殺菌消毒剤等の薬効成分を含有する各種軟膏剤が挙げられる。化粧料としては、例えば油中水型又は水中油型の乳化化粧料、クリーム、油性化粧料等のスキンケア化粧料等が挙げられる。皮膚外用剤は、上記アザミ植物又はその抽出物の他、通常の化粧品、医薬部外品、医薬品等に用いられる、無機化合物類、有機酸、シリコーン類、色素類、ビタミン類、微粉体、界面活性剤等各種任意成分を適宜配合し、常法にしたがって製造することができる。特に皮膚外用剤において本発明の体温上昇効果を発揮しやすくするためには、処方中にエタノール；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン等の多価アルコール；アルギン酸ナトリウム、アラビアガム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン等の水溶性高分子を1種以上用いることが好ましく、配合量は外用剤中、0.005～80重量％（以下、単に「％」で示す）、特に0.1～70％が好ましい。

【0011】本発明の体温上昇剤中の、上記アザミ植物又はその抽出物の配合量は、体温上昇剤の形態にもよるが、固形分換算で0.05％以上、特に0.1～50％が好ましい。また、本発明のUCP活性化剤中の、上記アザミ植物又はその抽出物の配合量は、UCP活性化剤の形態にもよるが、固形分換算で0.05％以上、特に0.1～50％が好ましい。

【0012】本発明の体温上昇剤の投与量は、上記アザミ植物又はその抽出物を固形分換算で、注射剤の場合は成人1日当たり1 μ g～10mg、特に10 μ g～1mgであることが好ましい。経口投与剤、飲食物の場合は成人1日当たり0.01～10g、特に0.1～2gであることが好ましい。UCP活性化剤の投与量は、上記アザミ植物又はその抽出物を固形分換算で、注射剤の場合は成人1日当たり1 μ g～10mg、特に10 μ g～1mgであることが好ましい。経口投与剤、飲食物の場合は成人1日当たり0.01～10g、特に0.1～2gであることが好ましい。UCP活性化剤を皮膚外用剤として用いる場合は、成人1日当たり好ましくは1mg～1g、特に好ましくは10mg～500mgを皮膚に塗布する。

【0013】

【発明の効果】本発明の体温上昇剤を用いれば、十分な身体の温まり感を得ることができる。また、本発明のUCP活性化剤を用いれば、ATP合成に共役される化学エネルギーの熱エネルギーへの変換効率を向上させることができる。

【0014】

【実施例】参考例1

ノハラアザミ (*Cirsium oligophyllum*) の乾燥した根100gを常法により熱水で抽出し、濾過後減圧濃縮し、次いで凍結乾燥することにより抽出物11gを得た。

【0015】参考例2

ノアザミ (*Cirsium japonicum*) の新鮮な葉100gを常法により30％エタノール水溶液で抽出し、濾過後減圧濃縮し、次いで凍結乾燥することにより抽出物9gを得た。

10 【0016】参考例3

ナンブアザミ (*Cirsium nipponicum*) の乾燥した茎100gを常法により熱水で抽出し、濾過後減圧濃縮し、次いで凍結乾燥することにより抽出物10gを得た。

【0017】試験例1

参考例1～3で得られた各抽出物5mgを含む生理食塩水（各抽出物を固形分換算で10％含有）を用い、下記試験法により、その体温上昇効果を調べた。その結果を表1に示す。

（試験法）ベントバルビタール麻酔下で37℃に保温したウィスター系雄性ラット（体重200～250g）の背部皮下脂肪組織と僧帽筋との間に微小温度センサーを挿入し、体温をモニターした。上記各生理食塩水を50 μ l静脈投与し、投与前後の体温変化を算出した。

【0018】

【表1】

実験群（生理食塩水の種類）	体温上昇（℃） ¹⁾
生理食塩水（対照）	0.0 \pm 0.2
参考例1抽出物含有生理食塩水	1.8 \pm 0.5
参考例2抽出物含有生理食塩水	1.3 \pm 0.4
参考例3抽出物含有生理食塩水	2.1 \pm 0.6

1)：平均 \pm SD (n=5) で表示（以下の表において同じ）。

【0019】表1から、参考例1～3の抽出物含有生理食塩水を注射することにより、生体内組織の温度上昇が認められ、アザミ族植物の抽出物による体温上昇効果が認められた。特に参考例3の抽出物含有生理食塩水注射群の体温上昇が顕著であった。

【0020】試験例2

40 参考例1～3で得られた各抽出物1gを含む水溶液（各抽出物を固形分換算で1％含有）を用い、下記試験法により、飲用した場合のあたたまり効果を調べた。その結果を表2に示す。

（試験法）各被験者は、参考例1～3の抽出物含有水溶液を飲み、30分後の身体にあたたまり感を以下の規準で判定し、5名の平均点で示した。対照は上記抽出物を含まない水とした。

4点：飲用前と比べ強いあたたまり感がある

3点：飲用前と比べ飲用後はあたたまり感がある

50 2点：飲用前と比べ飲用後はややあたたまり感がある

1点：飲用前と比べ飲用後も同等である

【0021】

【表2】

実験群（水溶液の種類）	あたたまり感
水（対照）	1.0±0.0
参考例1抽出物含有水溶液	1.8±0.5
参考例2抽出物含有水溶液	1.3±0.4
参考例3抽出物含有水溶液	2.1±0.6

【0022】表2から、参考例1～3の抽出物含有水溶液を飲用した場合、身体のアたたまり感が得られることが認められた。特に参考例3の抽出物含有水溶液飲用群の身体の温まり感が顕著であった。

【0023】試験例3

参考例1～3で得られた各抽出物を用い、表3に示す配合で皮膚外用剤1～3を常法にしたがって製造した。な*

*お対照品として、該抽出物を配合しない皮膚外用剤を製造した。次いで各皮膚外用剤を用いて、下記試験法により、皮下組織のUCP発現促進効果を調べた。その結果を表4に示す。

（試験法）剃毛したウィスター系雄性ラット（体重200～250g）の背部肩甲間に、表3記載の対照品、又は皮膚外用剤1～3 100μLを連日塗布した。塗布は、背部肩甲間を40℃水道水に5分間浸漬した後に行った。7日目に、塗布した部位の皮下にある僧帽筋を摘出し、常法によりRNAを抽出した後、RT-PCR法によりUCP-3のmRNAを解析した。尚、mRNAの内部標準をグリセラルデヒド-3-リン酸脱水素酵素（GAPDH）とし、UCP-3 mRNA量はUCP-3 mRNA/GAPDH mRNAの比で表し、平均値（平均±SD：n=5）を表4に記した。

【0024】

【表3】

	対照品	皮膚外用剤		
		1	2	3
参考例1の抽出物		0.5		
参考例2の抽出物			1	
参考例3の抽出物				0.2
マイクロクリスタリンワックス	2	2	2	2
セチルイソオクタネート	7	7	7	7
POE (20) グリセロールトリイソステアリン酸エステル	0.3	0.3	0.3	0.3
精製水	5	5	5	5
有機ベンツナイト	1.2	1.2	1.2	1.2
1, 3-ブチレングリコール	5	5	5	5
流動パラフィン	バランス	バランス	バランス	バランス

配合割合の単位は%

【0025】

【表4】

実験群（使用皮膚外用剤）	UCP-3 mRNA量
対照品	0.2±0.1
皮膚外用剤1	0.7±0.2
皮膚外用剤2	1.0±0.4
皮膚外用剤3	0.4±0.2

※【0026】表4から、参考例1～3の抽出物含有皮膚外用剤を用いることにより、顕著なUCP-3 mRNAの増加をもたらし、UCPの発現が促進されたことがわかる。

40

※

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A61P 43/00

識別記号

107

F1

A23L 2/00

テーマコード（参考）

F

(72)発明者 長谷 正
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内
(72)発明者 村瀬 孝利
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内
(72)発明者 時光 一郎
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内

F ターム(参考) 4B017 LC03 LG15 LP01 LP02 LP03
4B018 LB01 LB02 LB05 LB06 LB08
LB09 MD61 ME14 MF01 MF06
4C088 AB27 AC01 AC03 AC04 AC05
AC11 BA07 BA08 BA09 BA10
CA05 CA06 CA08 MA02 MA17
MA22 MA35 MA37 MA41 MA43
MA52 MA63 MA66 NA14 ZC01
ZC19